

Istituto di Patologia Medica della R. Università di Firenze

Direttore: Prof. PIO BASTAI

Dott. GIULIO C. DOGLIOTTI

Aiuto

Sulla cosiddetta - Osteosi paratiroidea -

Comunicazione fatta all'Accademia medico-fisica fiorentina
nell' Adunanza del 30 Giugno 1932

Estratto da « Lo Sperimentale » (Archivio di Biologia normale e patologica)

Anno LXXXVI - Fasc. V-VI - 1932

SIENA - Stab. Tip. S. Bernardino - 1932 (X)

26

DOGLIOTTI Dr. G. C. (Istituto di Patologia medica) — *Sulla cosiddetta — Osteosi paratiroidea* —.

In questi ultimi tempi numerose ricerche ed osservazioni di clinici ed anatomo-patologi tendono ad isolare dal gruppo ancora molto confuso e variamente interpretato delle osteopatie croniche generalizzate, una forma morbosa, messa in rapporto di dipendenza con l'iperfunzione delle ghiandole paratiroidi, avente caratteri clinici e specialmente biochimici abbastanza distinti e la possibilità di guarigione per via chirurgica.

Non deve meravigliare che alterazioni delle paratiroidi possano determinare l'insorgenza di osteopatie, essendo dimostrata l'importanza capitale di queste ghiandole endocrine nel ricambio del calcio. Ma se è ben noto che l'ipoparatiroidismo e, tanto più, l'asportazione delle paratiroidi, determina l'insorgere della sindrome tetanica, dovuta prevalentemente all'abbassamento nel sangue e nei tessuti del contenuto in calcio, sostanza moderatrice dell'eccitabilità neuro-muscolare, ancora poco chiare e poco studiate sono le conseguenze di un aumento della funzione paratiroidea. È stato soltanto dimostrato che l'iniezione in animali di forti dosi di Ormone paratiroideo (isolato dal Collip) produce aumento della calciuria e della calcemia, rarefazione ossea per intensa mobilitazione del calcio e ipoeccitabilità muscolare (Rais, Jaffe, Bodansky e Blair).

Accennerò brevemente che già nel 1904 Askanazy in un caso di osteopatia cronica non meglio definita rinvenne all'autopsia un tumore delle paratiroidi. Osservazioni analoghe fecero altri patologi, tra cui Erdheim, il quale, in base anche a suoi reperti sulla rachitide sperimentale dei ratti, suppose che l'ingrossamento delle paratiroidi nel corso di una osteopatia, abbia il valore di una ipertrofia compensatoria a cui tali ghiandole andrebbero incontro per opporsi all'ignota causa della malattia. Contro tale concetto Schlagenhauser (1915), in base a due osservazioni personali, ritenne il tumore paratiroideo causa di dette osteopatie e ne propose l'asportazione a scopo terapeutico. Seguendo questa idea, nel 1922, Weil trattò con radioterapia sulle paratiroidi un caso di osteite fibrocistica con notevoli vantaggi.

Fu primo F. Mandl a praticare nel 1926 la paratiroidectomia parziale in caso di osteite tipo Recklinghausen con pieno successo. In seguito Gold e poi vari altri clinici (Lang, Bulger e Dixon, Wilder, Hellstrom, D. Maragliano, etc.) ripeterono in casi analoghi l'operazione di Mandl, ottenendo quasi sempre miglioramento più o meno evidente della malattia. Attraverso le ricerche ed osservazioni dei detti clinici, e quelle recentissime di Toenniessen e v. Hecker, ma specialmente di Lièvre, il quale, oltre a

un contributo di osservazioni personali, raccolse recentemente in una pregevole monografia le osservazioni precedenti, si è venuto tracciando il quadro delle osteopatie da iperparatiroidismo, denominate dal Lièvre *osteosi paratiroidee* e che riassumo brevemente.

La malattia colpisce individui di media età e di entrambi i sessi senza preferenza; mancano precedenti famigliari o anamnestici degni di nota; non è in rapporto con deficiente alimentazione nè con manifestazioni della funzione sessuale. L'eziologia è ignota. Inizio insidioso: dapprima compaiono dolori ossei, continui o sub-continui, per lo più assai intensi, agli arti superiori ed inferiori, al rachide, alla regione lombare, che s'accennano nell'affaticamento, altre volte col movimento s'attenuano. Accanto alla sindrome dolorosa, si fanno strada gradualmente sintomi generali: astenia, pallore, dimagrimento. In seguito nel corso di qualche mese e raramente di più, si producono delle deformità scheletriche (cifoscoliosi, incurvamento degli arti inferiori, appiattimento del bacino, ecc.) le quali assumono delle proporzioni notevoli in tempo relativamente breve ed alcune volte sono tali da deformare completamente l'individuo ed impedirne la deambulazione, ciò che si verifica costantemente nei periodi avanzati della malattia. Si possono inoltre produrre con una certa facilità delle fratture patologiche, e delle tumefazioni ossee circoscritte in qualunque regione dello scheletro. La dentatura si altera rapidamente, i denti si disgregano e si rompono con estrema facilità. Frequenti i sintomi urinari dovuti alla ipercalciuria e litiasi renale: coliche nefritiche, dolori alla regione lombare, poliuria. Anoressia e stipsi sono segni abituali. L'anemia di tipo secondario, più o meno accentuata, è sempre presente, associata a leucocitosi di modico grado con eosinofilia e monocitosi. Inoltre vi sono sintomi a carico dell'apparato neuro-muscolare: ipotonia delle masse muscolari, ipoeccitabilità meccanica e galvanica in rapporto con l'ipercalcemia. Quasi sempre presenti i disturbi psichici: sono individui melanconici, facilmente irritabili, che vanno soggetti a frequenti crisi di pianto.

Radiologicamente aspetti multiformi e non caratteristici, alle volte molto scarsi. Comunque è sempre presente una decalcificazione diffusa che si manifesta con una diminuzione della opacità ossea sul radiogramma, associata a diminuzione nello spessore della corticale ed inoltre, non sempre, scomparsa della normale architettura ossea per irregolare disposizione delle trabecole.

Si vedono inoltre molte volte delle formazioni cistiche in seno all'osso rarefatto (forma fibro-cistica).

Dal punto di vista biochimico, la calcemia risulta sempre più o meno aumentata, almeno in qualche stadio della malattia, ed il bilancio calcico è negativo, per l'ipercalciuria di alto grado. Il potassio nel sangue è normale: il fosforo risulta normale o leggermente diminuito, con iperfosfaturia.

Nelle forme tipiche la malattia ha una lenta progressiva evoluzione e, attraverso l'aggravarsi dei sintomi ossei e generali, porta a morte per cachessia o per malattie intercorrenti in circa 2-3 anni, qualche volta in un tempo più lungo.

La osteosi paratiroidea si differenzerebbe dalle forme classiche di osteomalacia, con cui è realmente facile di confonderla per l'analogia dei segni clinici e radiologici, sia perchè l'osteomalacia è dovuta a carenza vitaminica, fattore che manca nell'eziologia della osteosi paratiroidea, sia perchè vi è una ipocalcemia, mentre nell'osteosi paratiroidea è costante la calcemia superiore alla norma. In quest'ultima esisterebbe una iperfunzione e forse anche una disfunzione delle paratiroidi, per cui la parziale asportazione di dette ghiandole, che si presentano molte volte ipertrofiche così da costituire un vero adenoma, determina un arresto del processo morboso con miglioramento dello stato generale, mentre invece l'osteomalacia, in cui non sono state segnalate alterazioni anatomiche delle paratiroidi, risente notevoli vantaggi dalla cura prolungata con ergosterina irradiata, con raggi ultravioletti, e dalla terapia fosfo-calcica.

La malattia inoltre si differenzia con relativa facilità da altre affezioni ossee più o meno generalizzate (osteite deformante di Paget, rachitide tardiva, osteite luetica, osteosarcoma, ecc.) per i vari caratteri clinici, radiologici e biochimici che distinguono abbastanza nettamente queste malattie.

L'osteosi paratiroidea, secondo le recenti vedute sopra espresse, comprenderebbe nel suo ambito la così detta — osteopatia fibrocistica di Recklinghausen — la quale sarebbe una forma, anzi la più comune, secondo cui si manifesterebbe l'osteosi da iperfunzione paratiroidea. La diagnosi di osteite di Recklinghausen, forma morbosa a cui alcuni clinici negano ancora una vera individualità, è basata essenzialmente sui reperti radiografici, perchè si nota la presenza di cisti nella compagine dell'osso rarefatto. Questo reperto non è costante nell'osteosi paratiroidea in cui può riscontrarsi unicamente una decalcificazione diffusa e senza caratteri speciali.

La cura della malattia consiste nell'asportazione di una o più paratiroidi, e, quando è presente, dell'adenoma paratiroideo. La radioterapia regionale, che a Weil diede buoni risultati, non giovò in altri casi (Lièvre) per cui sarebbe consigliata quando l'intervento (in complesso senza pericoli) per varie ragioni non fosse possibile, oppure quando s'incontrassero difficoltà insormontabili nel rintracciare le paratiroidi, ciò che accade non di rado, quando dette ghiandole fanno corpo colla tiroide.

Riferirò di un caso seguito da noi per molti mesi, che presenta sintomi di un'osteopatia generalizzata da iperfunzione paratiroidea.

V. Albina di anni 39, Trecciaiola, dimorante a Firenze, coniugata. Entra nel nostro Reparto il 9 Gennaio 1932.

Padre morto per polmonite. Madre vivente e sana. Un fratello e due sorelle godono buona salute.

Nell'infanzia non soffrì di malattie degne di nota; sviluppo fisico e psichico regolare. Le mestruazioni iniziate a 16 anni, sono procedute sempre regolari fino a 5 mesi prima dell'ingresso in Clinica, epoca in cui hanno cominciato a presentarsi anticipate.

A 21 anno sposò uomo sano, tutt'ora in buone condizioni di salute, da cui ha avuto tre figli, viventi e di sviluppo regolare. Un altro figlio morì a tre mesi, per malattia imprecisata: inoltre ebbe un aborto al 2° mese.

La paziente, all'età di 26 anni, fu colpita da febbre maltese, di cui guarì in tempo relativamente breve.

Non soffrì altre malattie degne di nota.

La malattia attuale si è iniziata insidiosamente circa cinque mesi prima dell'ingresso in Ospedale. La paziente che era allora in ottime condizioni di salute, cominciò a sentire dei dolori molto molesti in corrispondenza della colonna vertebrale, nella regione dorso-lombare, e poi anche alla regione costale sinistra: questi dolori, dapprima lievi, si fecero in breve tempo più intensi, quasi continui, sì da diminuire l'attività della donna: durante il riposo i dolori si attenuavano. Dopo qualche tempo dall'inizio della sindrome dolorosa, la conformazione scheletrica, dapprima perfettamente regolare, si alterò: comparve infatti una cifoscoliosi che in pochi mesi raggiunse un grado molto elevato, e ne conseguì deformazione della gabbia toracica e diminuzione della statura. Accanto a tali fatti che nel corso di pochi mesi resero la donna quasi irriconoscibile, la paziente fu costretta a tenere il letto per la grandissima difficoltà della deambulazione, dovuta ad astenia della muscolatura degli arti inferiori: inoltre presentò pure a più riprese dolori forti alla regione lombare e notò una poliuria di modico grado. Digestioni lente e stitichezza ostinata. Lo stato generale nei cinque mesi di malattia deperì notevolmente, la malata si fece pallida, dimagrì e la muscolatura divenne così ipotrofica ed ipotonica da renderle faticoso qualunque movimento e difficile di mantenersi col tronco eretto.

I denti, già in parte guasti, divennero fragili e caddero in gran parte.

A varie riprese notò lievi elevazioni termiche serotine.

Esame oggettivo, al suo ingresso:

Condizioni generali scadenti, colorito della cute e mucose visibili molto pallido, pannicolo adiposo scarsissimo, masse muscolari ipotoniche ed ipotrofiche; mancano tumefazioni linfoghiandolari; polso ritmico, molle, con 72 pulsazioni al minuto.

Uno sguardo d'insieme dimostra una donna con scheletro profondamente deformato, per cifoscoliosi di alto grado e nell'impossibilità di camminare per alterazioni scheletriche in corrispondenza del bacino, che è appiattito, ma specialmente per ipotonia muscolare di alto grado, e dolori vivissimi che si esacerbano coi movimenti.

L'aspetto della faccia ricorda quella mongolica; il capo è mobile in ogni senso e indolente; indolenti alla palpazione i punti di emergenza dei nervi cranici. Movimenti oculo palpebrali normali, riflesso corneale presente. Le pupille reagiscono bene alla luce e all'accomodamento.

Dentatura in gran parte guasta, denti mobili. La lingua rosea ed umida è sporta dritta. Faringe lievemente arrossato, non ipertrofia delle tonsille, riflesso faringeo presente.

Nulla si osserva di anormale al collo con la ispezione e con la più accurata palpazione.

Il torace è anteriormente rivestito scarsamente da parti molli; molto evidenti le fosse sopra e sottoclaveari, e ampi gli spazi intercostali. L'angolo del Luys è sporgente. L'angolo epigastrico è ottuso. La metà sinistra del torace sporge in avanti al disotto della IV costa rispetto alla destra: il torace appare svasato, l'arco costale sporgendo in avanti. Posteriormente il rachide a partire dalle ultime vertebre cervicali descrive una cifosi associata ad una scoliosi con la convessità a sinistra, che raggiunge il massimo verso la 7^a e 8^a vertebra dorsale. A partire dalla 9^a vertebra si ha di contrapposto una leggera lordosi e una fortissima scoliosi convessa verso destra, che ha il suo massimo in corrispondenza della 12^a vertebra dorsale e 1^a lombare. L'emitorace sinistro appare fortemente rilevato a sinistra ed in alto a confronto del destro, per l'evidente rotazione delle vertebre dorsali che s'associa alla cifoscoliosi.

Nulla nell'apparato respiratorio e al cuore, tranne quelle modificazioni topografiche dovute alla deformità della gabbia toracica.

L'addome appare globoso e sporgente per la lordosi lombare: arco costale vicino al pube.

Nulla di particolare a carico dei visceri addominali. Gli arti non appaiono deformati: si rivela soltanto una certa rigidità articolare nelle articolazioni dell'arto inferiore e una spiccata ipotrofia ed ipotonia muscolare.

Riflessi normali. Manca il Babinski.

Wassermann = negativo. R. Meinicke negativa.

Al suo ingresso in Clinica il peso era di Kg. 43.800. L'esame morfologico del sangue diede i seguenti risultati:

Globuli rossi = 2100000. Emometria = 35. Valore globulare = 0,8
— Globuli bianchi = 4000 — Formula leucocitaria = Polin. Neutrofili 69, eosinofili 2, linfociti 18, Monociti e forme di passaggio 11.

Le urine oscillavano sui 1500-2000 cmc. al giorno, con densità = 1021. Nulla di anormale in esse.

Durante i primi mesi di degenza in Ospedale, la p. fu sottoposta dapprima ad una cura calcica, associata a somministrazione di vitamina D (vigantolo, Ostelin), nel sospetto che si trattasse di una osteomalacia. Infatti l'esame radiografico del torace, della colonna vertebrale e del bacino, aveva messo in evidenza una semplice decalcificazione diffusa dello scheletro, particolarmente accentuata alla colonna vertebrale dove si avevano le più cospicue deformità. Tuttavia la cura suddetta, associata al riposo assoluto e a buona alimentazione, e perseguita per circa due mesi non portò che a scarsissimi risultati, in quanto che i dolori dorsali persistevano, e così pure la intensa astenia. Si notò soltanto un lieve aumento del peso (2 Kg.) e un discreto miglioramento della crasi sanguigna. (Hb = 40, Globuli rossi = 3400000, Globuli bianchi = 5200, Pol. n. = 63, eosin. 4, Linfociti 28, Monociti 8). In tale periodo la p. andò soggetta quasi quotidianamente ad una febbre serotina di pochi decimi di grado.

L'esame chimico del sangue dava i seguenti risultati = Calcio nel siero = mgr. 19 %, Potassio = mgr. 21 %, $\text{Indice} \frac{K}{e_a} = 1,1$, Riserva alcalina = 52 %, pH = 7,49 (a 37°, col potenziometro di Northrup).

In seguito alla constatazione di così forte ipercalcemia, si sospese definitivamente la cura calcica e si continuò unicamente a somministrare del vigantolo a dosi relativamente alte.

Le condizioni persistettero pressochè immutate (tranne che un aumento di peso da Kg. 46 a Kg. 48,500) nei mesi di marzo ed aprile; in questo ultimo mese fu pure sottoposta a otto applicazioni di raggi ultravioletti su tutto il corpo senza che la p. risentisse un netto giovamento. I dolori ossei e l'astenia persistevano intensi e con essi, un'insonnia molesta, inappetenza e depressione psichica. In questa epoca comparvero pure dolori molto vivi all'anca sinistra e lungo l'arto inferiore sinistro, mentre i dolori toracici si attenuarono alquanto.

In seguito agli scarsissimi risultati di queste cure varie a base di calcio, vitamina D e raggi ultravioletti, ed anche per il reperto di una ipercalcemia, con alcalosi, si pensò che si trattasse anzichè di osteomalacia, di una osteosi paratiroidea e perciò si fece praticare il primo di giugno 1932 l'intervento operatorio, eseguito dal Prof. Bartoli della Clinica Chirurgica, con lo scopo di constatare lo stato delle paratiroidi ed eventualmente di asportarle parzialmente. L'operazione eseguita in anestesia locale non diede luogo ad inconvenienti di sorta: tuttavia non si apprezzarono ingrossamenti delle paratiroidi e non fu possibile di asportarle perchè facenti corpo con la tiroide. Fu asportata una ghiandola linfatica e un lobuletto aberrante di tiroide nel sospetto che si trattasse di paratiroidi.

Decorso post-operatorio ottimo: dopo qualche giorno di agitazione, la paziente incominciò a sentirsi meglio, i dolori toracici scomparvero del tutto e s'attenuarono quelli all'arto inferiore sinistro, così da permettere il riposo notturno. La paziente, sentendosi maggiormente in forze, richiedette essa stessa di alzarsi e in poche settimane poté camminare con relativa disinvoltura, ed attualmente, dopo un mese dall'operazione, la paziente può scendere e salire le scale, recandosi ogni giorno fuori dell'Ospedale per una breve passeggiata con le altre malate.

Le punte febbrili serotine sono del tutto scomparse. Il peso corporeo si aggira sui 48 Kg.

L'esame chimico del sangue si è modificato fortemente dopo l'operazione: infatti mentre la calcemia prima dell'intervento era di mgr. 20 %, dopo due giorni dell'intervento discese a mgr. 13 %, rimanendo invariato il potassio. L'abbassamento del tasso calcemico si mantenne anche ulteriormente come dimostrano esami fatti in seguito (mgr. 15 % il 16 VI., mgr. 14 % il 24 VI.), senza tuttavia raggiungere la completa normalità.

L'esame morfologico di sangue, eseguito alla fine di Giugno, dimostrò pure un notevole miglioramento della crasi sanguigna. (emometria = 60. globuli rossi = 3.840.000, globuli bianchi = 5.100).

Il fosforo del sangue non poté essere determinato prima dell'operazione: dopo si ebbero i seguenti risultati:

$$\begin{aligned}\text{fosforo totale} &= \text{mgr. } 416 \text{ } \text{‰} \\ \text{fosforo inorganico} &= \text{mgr. } 30 \text{ } \text{‰}\end{aligned}$$

Attualmente la paziente si sente in condizioni generali molto migliorate, ed ha ripreso abbastanza le forze; persistono dolori saltuari all'arto inferiore sinistro che si dileguano colla deambulazione: la deformità toracica non si è per nulla modificata.

Il caso descritto si può inquadrare bene nell'ambito della osteosi paratiroidea: l'inizio della malattia con dolori ossei, il rapido stabilirsi di gravi deformità scheletrica, l'astenia e l'anemia di alto grado, i dolori renali, la poliuria, la depressione psichica sono gli elementi clinici su cui si basa la diagnosi di osteosi paratiroidea. Ed inoltre l'assenza di dati eziologici, la indipendenza della malattia dalle funzioni della vita sessuale, la sua grave evoluzione confermano la diagnosi. Ma ciò che la rende più sicura è il forte e permanente aumento della calcemia e la infruttuosità di una cura protratta con vigantolo, calcio e raggi ultravioletti; dati che permettono di differenziare la malattia dalla osteomalacia, con cui clinicamente e radiolo-

gicamente è facile di confonderla, perchè in quest'ultima osteopatia la calcemia è abbassata e la cura vitaminica risulta efficace.

All'intervento operatorio non fu possibile di rintracciare le paratiroidi perchè inglobate nel corpo tiroideo; è quindi presumibile che tali ghiandole non fossero aumentate di volume. Ciò non contrasta tuttavia con la diagnosi, essendo risaputo che in molti casi di osteosi di questo genere, le paratiroidi sono semplicemente iperfunzionanti, ma non apprezzabilmente ipertrofiche e la loro asportazione parziale può tuttavia notevolmente giovare.

Ma nel caso nostro si è avuto un indiscusso e notevole miglioramento nelle condizioni cliniche con abbassamento della calcemia in seguito ad un intervento operatorio con cui in realtà non si è riusciti ad asportare le paratiroidi. Se il miglioramento persisterà o meno, per ora non si può affermare: comunque il fatto sorprende e la sua interpretazione appare veramente oscura. È plausibile supporre che le manovre operatorie abbiano troncato delle vie nervose di eccitamento della secrezione paratiroidea oppure abbiamo prodotto delle modificazioni circolatorio locali; tuttavia solo ulteriori osservazioni di casi analoghi e indagini sperimentali potranno chiarire la questione.

Ricorderò che un fatto analogo si è verificato per interventi praticati recentemente sulle paratiroidi da Oppel, Leriche, Simon e Weill; nella osteoartrite deformante in cui la parziale paratiroidectomia può essere di giovamento, anche la semplice incisione al collo con ricerca delle paratiroidi senza la loro asportazione, può condurre agli stessi utili risultati, tanto che Simon e Weill propongono di intervenire con questo semplicissimo metodo, innocuo, anche nei casi di osteoartrite con ipocalcemia nei quali l'asportazione delle paratiroidi è controindicata.

Queste osservazioni e ricerche vanno ulteriormente convalidate e studiate per essere accettate; comunque l'interpretazione è tuttora molto incerta, ma credo interessante di segnalare questo caso di osteosi paratiroidea, primo, per quanto mi risulta, tra i casi descritti a risentire un notevole miglioramento per una semplice incisione al collo senza paratiroidectomia (1).

(1) La malata è stata rivista ai primi di ottobre, dopo 4 mesi dall'intervento chirurgico. A parte le deformità ossee, evidentemente permanenti, le condizioni della malata hanno continuato a migliorare. Stato di nutrizione buono, dolori quasi del tutto scomparsi, tono muscolare e resistenza ai lavori abituati presso chè normali: la malata infatti in questo frattempo ha accudito da sola alle faccende domestiche.

Lo Sperimentale = Archivio di

Biologia normale e patologica = = =

(Organo dell' Accademia medico-fisica fiorentina)

Direttore - LUSTIG Prof. ALESSANDRO, Senatore del Regno

COMITATO DI REDAZIONE

Chiarugi Prof. Giulio — Coronedi Prof. Giusto — de Vecchi Prof. Bindo

Leoncini Prof. Francesco — Neri Prof. Filippo — Rossi Prof. Gilberto

Redattore Capo - Prof. Pio Gori

UFFICIO DI REDAZIONE ED AMMINISTRAZIONE

Via degli Alfani N. 33 Firenze (115)

P E R I O D I C O B I M E S T R A L E

ABBUONAMENTO ANNUO

Per l'Italia e sue Colonie L. 50 - Per l' Estero Lire 100
